ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 31992 B1

(51) Cl. internationale :
A61P 9/10

(43) Date de publication :
03.01.2011

(21) N° Dépôt :
32977

(22) Date de Dépôt :
01.07.2010

(30) Données de Priorité :
05.12.2007 EP 07122359.8 ; 05.12.2007 EP 07122360.6

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2008/066712 03.12.2008

(71) Demandeur(s) :
Grindeks, a joint stock company, 53, Krustpils street LV-1057 Riga (LV)

(72) Inventeur(s) :
KALVINS, Ivars ; STONANS, Ilmars

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **NOUVEL USAGE MEDICAL DES SELS DE 3-(2,2,2-TRIMETHYLHYDRAZINIUM) PROPIONATE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un traitement hautement efficace de la cardiopathie ischémique avec du fumarate hydrogéné de 3-(2,2,2-triméthylhydrazinium) propionate, et du phosphate dihydrogéné de 3-(2,2,2-triméthylhydrazinium) propionate.

- أ -

(أملاح 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات لعلاج مرض نقص الدم الموضعي في القلب)

الملخـــــص

يتعلق الاختراع الحالي بعلاج عالي الفعالية لمرض نقص الدم الموضعي في القلب باستخدام المركب 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات هيدروجين فيومارات والمركب 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات داي هيدروجين فوسفات.

03 JAN 2011

(أملاح 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات لعلاج مرض نقص الدم الموضعي في القلب)

الوصف الكامل

المجال التقني:

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام المركب 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات هيدروجين فيومارات والمركب 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات داي هيدروجين فوسفات لعلاج مرض نقص الدم الموضعي في القلب.

الخلفية التقنية:

احتشاء عضلة القلب هى حالة من نخر لا عكوس بعضلة القلب ناتج عن فقر الدم الموضعي لفترات طويلة.

احتشاء عضلة القلب (نوبة قلبية) هو نتيجة خطيرة لمرض الشريان التاجي. واحتشاء عضلة القلب (MI) هو نخر لا عكوس لعضلة القلب تالي لفقر الدم الموضعي لفترات طويلة. تكون النوبة القلبية أو احتشاء عضلة القلب حالة طبية طارئة ينخفض فيها إمداد الدم الى القلب فجأة وبشكل حاد أو ينقطع تماماً، مما يسبب موت العضلة بسبب نقص الأوكسجين. ويعاني أكثر من 1.1 مليون شخص من نوبة قلبية (احتشاء عضلة القلب) كل عام، وبالنسبة للكثيرين منهم، تكون النوبة القلبية لهم هي العرض الأول لمرض الشريان التاجي. وقد تكون النوبة القلبية شديدة بما فيه الكفاية لتتسبب في الوفاة أو أنها قد تكون صامتة. وما يصل إلى واحد من بين كل خمسة أشخاص لديهم أعراض خفيفة فقط أو لا شيء على الاطلاق،

وربما يتم اكتشاف النوبة القلبية فقط بواسطة رسم القلب الكهربائي الروتيني الذي يتم عمله في وقت لاحق.

وتحدث الأزمة القلبية (احتشاء عضلة القلب) في الغالب نتيجة لتجلط الدم الذي يسد شريان القلب. وغالبا ما يكون الشريان ضيقاً بالفعل من الترسبات الدهنية على جدرانه. ويمكن لهذه الرواسب أن تتمزق أو تنكسر وتتفتح، مما يقلل تدفق الدم وإطلاق المواد التي تجعل الصفائح الدموية في الدم لزجة وأكثر عرضة لتكوين الجلطات. في بعض الأحيان تتكون الجلطة داخل القلب نفسه، ثم تتحرك بعيداً وتلتصق في الشريان الذي يغذي القلب بالدم. والتشنج هو أحد أسباب هذه الشرايين التي تسبب توقف تدفق الدم.

ويعرف 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات داي هيدرات كمركب له خصائص واقية للقلب (تعرف هذه المادة تحت اسمها الدولي غير مسجل الملكية ملدنيوم داي هيدرات). وقد تم الكشف عن 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات في البراءة الأمريكية رقم **US 4481218** (INST ORGANICHESKOGO SINTEZA) 1984/11/6.

ومن المعروف أن 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات كداي هيدرات يستخدم على نطاق واسع للسيطرة على نسبة تركيز الكارنيتين وجاما – بيوتيروبيتاين وبالتالي سرعة أكسدة الأحماض الدهنية بيتا في الجسم **DAMBROVA M., LIEPINSH E.,**

KALVINSH I. I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends in Cardiovascular Medicine,*. 2002, vol.12, no.6, p.275-279.

ونظرا لهذه الخصائص، يستخدم الملدونيوم داى هيدرات على نطاق واسع في الطب باعتباره عقار مضاد لفقر الدم الموضعي وواقي من الإجهاد وواقي للقلب في علاج مختلف الأمراض

القلبية الوعائية والأمراض الأخرى التي تنطوي على فقر الدم الموضعي بالأنسجة **KARPOV R.S., KOSHELSKAYA O.A., VRUBLEVSKY A.V., SOKOLOV A.A., TEPLYAKOV A.T., SKARDA I., DZERVE V., KLINTSARE D., VITOLS A., KALNINS U., KALVINSH I., MATVEYA L., URBANE D.**. Clinical Efficacy and Safety of Mildronate in Patients With Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure. *Kardiologiya.* 2000, no.6, p.69-74. في علاج أمراض القلب والأوعية الدموية تبنى آلية عمل 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات على أساس الحد من معدل التخليق الحيوي للكارنيتين وما يتصل بها من الحد من نقل الأحماض الدهنية طويلة السلسلة عبر أغشية الميتوكوندريا **SIMKHOVICH B.Z., SHUTENKO Z.V., MEIRENA D.V., KHAGI K.B., MEZHAPUKE R.J., MOLODCHINA T.N., KALVINS I.J., LUKEVICS E**. 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات (THP) – مثبط جديد لجاما – بيوتيروبيتاين هيدروكسيليز بخصائص واقية للقلب. *Biochemical Pharmacology.* 1988, vol.37, p.195-202., **KIRIMOTO T., ASAKA N., NAKANO M., TAJIMA K., MIYAKE H., MATSUURA N.**. Beneficial effects of MET-88, a γ-butyrobetaine hydroxylase inhibitor in rats with heart failure following myocardial infarction. *European Journal of Pharmacology.* 2000, vol.395, no.3, p.217-224.

يكشف الطلب الدولي رقم **WO 00/003063** (SIGMA TAU IND FARMACEUTI) 2000/6/2 عن استخدام فيومارات حمض L - كارنيتين ومشتقات ألكانويل منه لتحضير تركيبة مناسبة للحد، في طائفة واسعة من المستخدمين و / أو المرضى، من خطر بدء الإصابة بفقر الدم الموضعي بالأعضاء، وللوقاية من و / أو معالجة علاجية لها، وخاصة التي تؤثر على جهاز الدورة الدموية للقلب. L – كارنيتين وداى هيدرات ملدنيوم متشابهين تركيبياً جداً.

ومع ذلك، فقد اعتبر التأثير الدوائي لالمللدونيوم داى هيدرات مضاداً لتأثير L - كارنيتين. وبالتالي، فقد لا تتضح للرجل من أهل المهنة عملية الدمج بين مثبط ترانسكربتيز العكسي والمللدونيوم داى هيدرات .

وقد تم الكشف عن أملاح فيومارات الهيدروجين وفوسفات داى هيدروجين من المللدونيوم في الطلب الأوروبي رقم **EP 1667960** A (JOINT STOCK COMPANY GRINDEKS) 2006/6/14 كمادة أكثر استقرارا بالمقارنة مع المللدونيوم داى هيدرات .

الكشف عن الاختراع:

كما هو معروف أن المللدونيوم داى هيدرات يستخدم لعلاج من أمراض نقص الدم الموضعي في القلب، ولكن لا توجد بيانات فيما تستخدم أملاح المللدونيوم لعلاج أمراض نقص الدم الموضعي في القلب.

ولدهشتنا، وذلك باستخدام فيومارات هيدروجين المللدونيوم في علاج احتشاء عضلة القلب و / أو لعلاج فقر الدم الموضعي فأنها تظهر تأثيراً غير متوقع، وكانت أكثر فعالية مثل المللدونيوم داى هيدرات داخل الجسم الحى لنموذج احتشاء عضلة القلب. وأملاح فيومارات الهيدروجين وفوسفات داى هيدروجين من المللدونيوم ، وهو ملح مقبول صيدلانياً، متكافئ حيوياً مع المللدونيوم داى هيدرات ، وينبغي أن تظهر نفس التأثير الطبي مثل المللدونيوم داى هيدرات ، وقد أظهرت بشكل غير متوقع تأثيراً علاجياً أفضل إحصائيا من المللدونيوم داى هيدرات .

أفضل طريقة لتنفيذ الاختراع:

الأمثلة التالية توضح الاختراع أكثر.

النشاط المضاد لفقر الدم الموضعي:

أجريت تجارب على جرذان ويستار الذكور البالغين ذوي الوزن الأولي من 350 - 300 جم. وأثناء التجربة، تم الاحتفاظ بالحيوانات في اقفاص قياسية في مجموعات من 8 جرذان. وكانت التغذية هى الوجبة القياسية R70 (LABFOR, Lactamin AB ، السويد). وتمت المحافظة على درجة حرارة الغرفة عند 21-23 درجة مئوية، والرطوبة النسبية عند 65 ± 10 ٪، و 12 ساعة دورة ضوء / ظلام.

وتم تنفيذ الإجراءات التجريبية وفقا للمبادئ التوجيهية للجميعة الأوروبية والقوانين والسياسات المحلية ووافقت عليها اللجنة اللاتفية الأخلاقية لحماية الحيوان ومنظمة الأغذية والخدمات البيطرية.

تجربة 1:

احتشاء عضلة القلب في الجسم الحي:

قسمت جرذان وزنها حوالي 300 جرام عشوائياً إلى 4 مجموعات كل منها من 8 حيوانات. وتلقت المجموعة الأولى محلول ملح عن طريق الفم (مجموعة المقارنة)، والثانية تلقت 100 مجم / كجم من الملدونيوم داى هيدرات عن طريق الفم، والثالثة 100 مجم / كجم فيومارات هيدروجين الملدونيوم وتلقت الرابعة 100 مجم / كجم هيدروجين فوسفات الملدونيوم لمدة 14 يوما.

وتم تخدير الجرذان ببنتوباربيتال الصوديوم (60 مجم / كجم في البريتون). وتمت حضانتها وإعطاؤها تنفس صناعي بجهاز تنفس القوارض (جهاز تنفس القوارض 7025، أوجو باسيلي، إيطاليا) مع 15 مل / كجم من هواء الغرفة بمعدل تنفس 55 نفساً في الدقيقة.

وتم فتح الصدر على الجانب الأيسر من عظام الصدر عن طريق قطع الضلعين الرابع والخامس، إذا لزم الأمر. وتم فتح غلاف القلب وتم إمرار 5 / 0 غرزة بولي بروبلين (Surgipro II، Syneture) تحت الشريان التاجي الأمامي الأيسر النازل وخياطتها من خلال أنبوب صغير من البلاستيك للسماح بالإنسداد العكوس للشريان التاجي. وتم قياس التدفق التاجي باستخدام كاشف تدفق بالموجات فوق الصوتية (HSE) ونظام PowerLab 8/30 من ADInstruments.

وتم إجراء الانسداد بواسطة لوالب تضييق عن طريق أنبوب من البلاستيك.

في نهاية إعادة التروية لمدة 120 دقيقة، وبعد إعادة التروية تم استئصال القلوب وأعيدت ترويتها بطريقة متدرجة إرتجاعية عبر الشريان الأورطي عند ضغط مستمر يبلغ 50 مم زئبق، بمحلول Krebs-Henseleit المنظم المعالج بالاوكسيجين (المحتوى بـــ ملي مول / لتر : 118 NaCl ، 2.52 $Ca\ Cl_2$، 1.64 $MgCl_2$ ، 24.88 $NaHCO_3$، 1.18 $KH2PO_4$ ، 10.0 جلوكوز، 0.05 EDTA) pH 7.3-7.5 عند 37 درجة مئوية. ثم بعد 10 دقائق تم استبعاد الشريان التاجي الأمامي الأيسر النازل، وتم رسم منطقة الخطر بـــ 4 مل من 0.1 ٪ محلول أزرق الميثيلين في محلول Krebs-Henseleit المنظم المتسرب عبر الشريان الأورطى. وتم تقسيم القلوب بالعرض من القمة إلى القاع بسمك 2 مم وحضانتها في 1 ٪ كلوريد تراى فينيل – تترازوليوم في محلول فوسفات منظم (pH 7.4 ، 37 درجة مئوية) لمدة 10 دقائق لصبغ الأنسجة الحيوية باللون الأحمر والأنسجة النخرية باللون الأبيض. وبعد ذلك، تم قطع البطين الأيمن وتم عمل صور شرائح البطين الأيسر بكاميرا تصوير مينولتا D7. وتم إجراء تحليل قياس مستوى بالكمبيوتر للصور باستخدام برنامج Image-Pro Plus 4.5.1 لتحديد المنطقة التي في خطر (AR) ومنطقة التنخر (AN) معبراً عنها بنسبة مئوية من البطين الأيسر

(LV). ثم تم استخدام القيم التي يتم الحصول عليها لحساب حجم الإحتشاء (IS) كنسبة مئوية من منطقة الخطر وفقا للصيغة:

$$IS(\%) = \frac{AN}{AR} \times 100$$

نتائج احتشاء عضلة القلب في الجسم الحي بإعطاء الملدونيوم داى هيدرات ، وفيومارات هيدروجين الملدونيوم وفوسفات هيدروجين الملدونيوم لمدة 14 يوما تم تلخيصها في الجدول 1.

الجدول 1

نتائج احتشاء عضلة القلب في الجسم الحي

	منطقة الخطر / منطقة البطين الأيسر	منطقة النخر، % من منطقة الخطر	حجم الإحتشاء، % من عينة المقارنة
عينة المقارنة	52.0±2.5	64.3±2.7	100.0±4.1
الملدونيوم داى هيدرات	58.0±2.2	64.0±2.7	99.0±4.2
فيومارات هيدروجين الملدونيوم	62.0±3.5	52.2±4.3*#	81.0±6.6*#
فوسفات داى هيدروجين الملدونيوم	57.0±3.0	50.9±2.6*,#	79.0±4.1*,#

P*< 0.01 بالنسبة لمجموعة التحكم؛ P* < 0.01 لمجموعة الملدونيوم داى هيدرات .

عناصر الحماية

1- استخدام ملح المركب 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات المختار من المجموعة المكونة من فوسفات داى هيدروجين وفيومارات هيدروجين لتصنيع دواء لعلاج مرض نقص الدم الموضعي في القلب.

ملح المركب 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات لعلاج مرض نقص الدم الموضعي في القلب.

3- الإستخدام وفقاً لعنصر الحماية 1 أو عنصر الحماية 2 حيث يكون مرض نقص الدم الموضعي في القلب هو إحتشاء عضلة القلب.

4- ملح المركب 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات وفقاً لعناصر الحماية 1 – 3 حيث يكون هو 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات هيدروجين فيومارات.

5- ملح المركب 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات وفقاً لعناصر الحماية 1 – 3 حيث يكون هو 3- (2، 2، 2- تراي ميثيل هيدرازينيوم) بروبيونات داي هيدروجين فوسفات.